



РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН,
отдел хирургии
опухолей головы
и шеи

Эрбитукс – инструмент повышения эффективности комплексного лечения плоскоклеточного рака ГОЛОВЫ И ШЕИ

И.С. Романов

Контакты: Илья Станиславович Романов, drromanov@mail.ru

По современным стандартам, лечение больных с плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) должно проводиться в виде комплекса мероприятий с применением не только хирургической операции и лучевой терапии, но и химиотерапии. Приведены данные исследований, в которых показано, что конкурентный режим лечения (цетуксимаб + лучевая терапия) стал стандартом лечения больных с местнораспространенным ПРГШ в III–IV стадиях, а также может включаться в схемы последовательного химиолучевого лечения (ХЛТ). Наиболее эффективной для первой линии лечения рецидивного и/или метастатического неоперабельного ПРГШ является схема, включающая в себя цетуксимаб, цисплатин и 5-фторурацил, так как добавление цетуксимаба к полихимиотерапии у пациентов с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ позволяет в 2 раза повысить медиану выживаемости без увеличения частоты побочных эффектов по сравнению со стандартной полихимиотерапией.

Ключевые слова: местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи, рецидивный и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, цетуксимаб

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) представляется достаточно сложной задачей. Несмотря на то что опухоли данной локализации часто легко выявляются при обычном осмотре полости рта (рис. 1), основной проблемой остается обращение пациентов к врачу в запущенных стадиях. Так, по данным статистики, с 1997 по 2007 г. опухоли полости рта и глотки в III–IV стадии заболевания составляли почти 70% от всех выявленных опухолей этой локализации, при этом летальность на 1-м году после выявления этого заболевания в 2007 г. составила 39,1% [1]. У этой категории больных, по современным стандартам, лечение должно проводиться в виде комплекса мероприятий с применением не только хирургической операции и лучевой терапии, но и химиотерапии. Для успешного



решения данной задачи необходима слаженная работа команды, состоящей из хирурга, радиолога и химиотерапевта [2].

Химиотерапия у больных ПРГШ долгое время применялась с паллиативной целью при неоперабельных распространенных опухолевых процессах, чаще рецидивного характера, с наличием отдаленных метастазов. Но в 1982 г. выступление D. Decker на ежегодном конгрессе ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) положило начало использованию химиотерапии как равноправного компонента комплексного лечебного воздействия вместе с хирургическим и лучевым методами лечения [3].

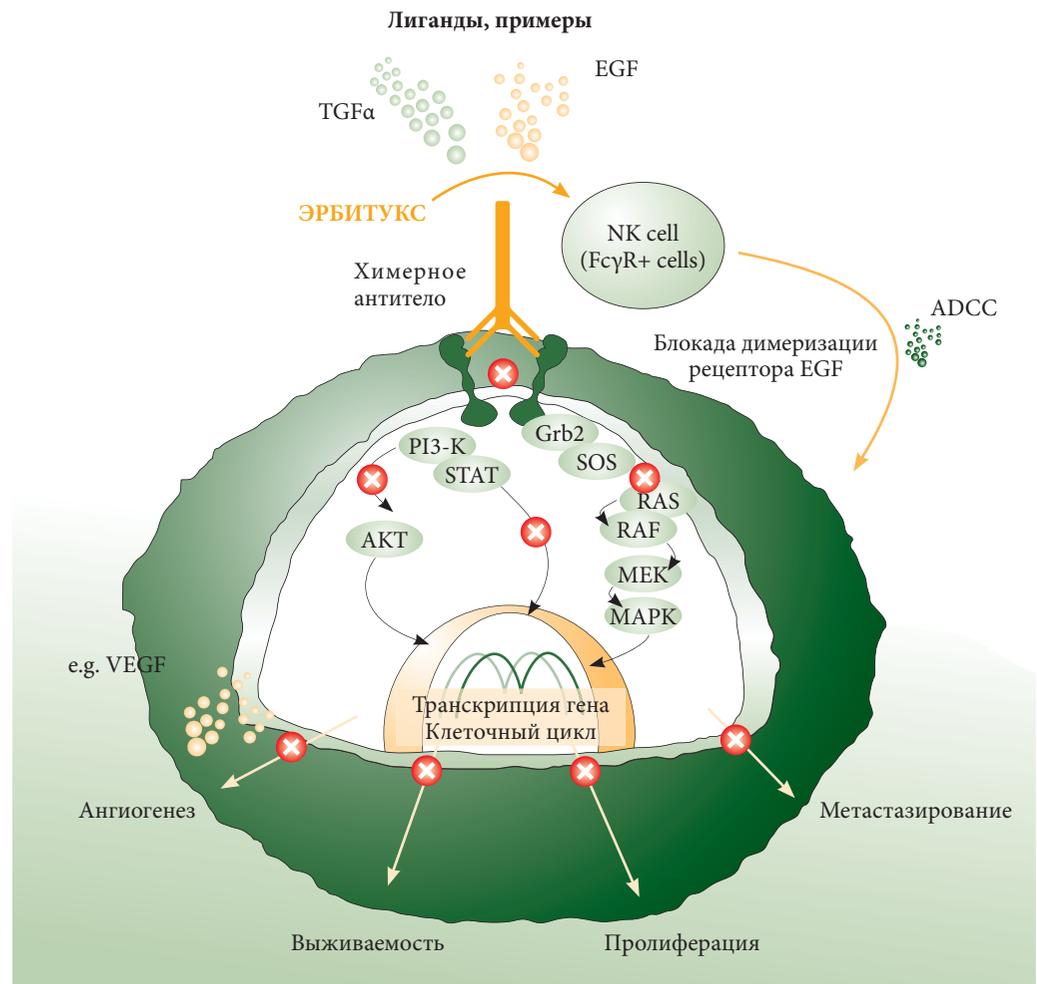
На сегодняшний день особенно актуальными являются две проблемы применения химиотерапии при ПРГШ. Первая – как повысить эффективность химиолучевого лечения пациентов с местнораспространенным ПРГШ без увеличения токсичности. К сожалению, успехи, достигнутые химиолучевым лечением, оборачиваются большим количеством серьезных побочных эффектов как в период лечения, так и после него, сильно осложняя жизнь вылеченным больным. Так, по данным J.S. Cooper [4], применение послеоперационного конкурентного химиолучевого лечения позволило повысить локорегионарный контроль на 10% по сравнению с группой самостоятельного послеоперационного лучевого лечения, но при этом острая токсичность выросла более чем в два раза. Вторая проблема связана с химиотерапией больных с рецидивным ПРГШ: все применяемые современные схемы полихимиотерапии, обеспечивая объективные ответы на уровне 30–40%, не увеличивают продолжительность жизни пациентов, в сравнении с использованием в монорежимах давно известных препаратов [5, 6].

Появление таргетных препаратов открыло новый этап эволю-

ции применения химиотерапии и лучевой терапии у пациентов с ПРГШ. Почти в 100% случаев рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР) экспрессируется ПРГШ, и повышение его экспрессии обычно ассоциируется со снижением безрецидивной и общей продолжительности жизни [7]. Таким образом, РЭФР стал мишенью при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Цетуксимаб (препарат Эрбитукс, компания «Мерк Сероно», Германия) представляет собой моноклональное антитело IgG₁, которое обладает высоким средством



Рис. 1. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки дна полости рта смешанной формы роста, распространяющийся на нижнюю челюсть



EGF – epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста; TGFα – transforming growth factor α – трансформирующий фактор роста альфа; NK cell – клетка – естественный киллер; FcyR+ cells – клетки с рецепторами к Fc-гамма; ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity – антителозависимая клеточно-обусловленная цитотоксичность; AKT, PI3-K, STAT, Grb2, SOS, RAS, RAF, MEK, MAPK – сигнальные пути; e.g. VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов.

Рис. 2. Схема механизма действия Эрбитукса



к РЭФР и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом РЭФР, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования РЭФР. Прекращается подача сигнала к ядру клетки, и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой терапии и химиотерапии (рис. 2) [8, 9].

Цетуксимаб в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи

Команда специалистов, принимающих решение о лечении пациента с местнораспространенным ПРГШ, в большинстве случаев планирует полное его излечение. Могут использоваться следующие варианты применения химиотерапии в комбинации с лучевой терапией. Во-первых – индукционная химиотерапия, при которой проводится 2–3 курса полихимиотерапии с последующей лучевой терапией. Индукционная химиотерапия может отобрать опухоли, чувствительные к лучевой терапии, позволяя произвести хирургическое вмешательство на ранних этапах лечения в случае неудовлетворительной регрессии, не компрометирует последующую операцию или отдаленный локорегионарный контроль, снижает отдаленное метастазирование и дает возможность сохранения органов, но не может улучшить выживаемость. Вторым вариантом является конкурентная хи-

миолучевая терапия (ХЛТ), когда химиотерапия проводится одновременно с лучевой терапией. Конкурентная химиолучевая терапия дает увеличение продолжительности жизни и улучшение локорегионарного контроля [10]. Конкурентное назначение лучевой терапии и химиотерапии, обычно включающее химиотерапию на основе платиносодержащих препаратов, в настоящее время является стандартным нехирургическим подходом к лечению местнораспространенного ПРГШ. Однако данный вид ХЛТ ассоциирован с сильно выраженной острой токсичностью, включающей связанные с лучевой терапией побочные эффекты, такие как мукозиты [11, 12].

Применение комбинации цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) продемонстрировало значительную эффективность по сравнению с использованием лучевой терапии в самостоятельном варианте у больных с местнораспространенным ПРГШ, что было доказано результатами многоцентрового, рандомизированного исследования III фазы более чем у 400 пациентов с местнораспространенным ПРГШ [13]. В исследование включались пациенты с плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани в стадии III и IV, без отдаленных метастазов, не получавшие ранее химиотерапию, лучевую терапию и не подвергавшиеся хирургическим вмешательствам по поводу рака головы и шеи. Пациенты рандомизировались в группы с целью проведения ЛТ в самостоятельном варианте или ЛТ в комбинации с цетуксимабом (начальная доза 400 мг/м², с последующими еженедельными введениями по 250 мг/м²) с начальной дозой препарата, вводимой за 1 неделю до начала ЛТ. Из 208 пациентов, рандомизированных в группу с применением цетуксимаба, 90% получили запланированное лечение в полном объеме [13].

Добавление цетуксимаба к ЛТ привело к значительному уве-

личению 5-летней продолжительности жизни по сравнению с группой лучевой терапии (45,6% против 36,4%, $p = 0,018$). В группе цетуксимаба с ЛТ отмечено снижение на 32% риска локорегионарного прогрессирования по сравнению с группой ЛТ. Комбинация цетуксимаба и ЛТ также показала улучшение медианы выживаемости на 20 месяцев по сравнению с группой ЛТ в самостоятельном варианте. Медиана выживаемости в группе комбинации цетуксимаба и ЛТ составила 49 месяцев по сравнению с 29,3 месяца у пациентов, получивших ЛТ в самостоятельном варианте. В группе цетуксимаба и ЛТ отмечено снижение риска смерти на 26% по сравнению с группой ЛТ. Также выявлено, что в группе цетуксимаба и ЛТ риск прогрессирования заболевания ниже на 30% по сравнению с группой ЛТ. В ходе исследования установлено, что развитие у пациентов выраженной кожной сыпи было связано с улучшением выживаемости больных и со снижением риска смерти до 51% [13]. Это исследование впервые показало, что таргетная терапия может улучшать исходы лечения при ПРГШ в комбинации с ЛТ, и продемонстрировало значительные клинические преимущества такого лечения. Самым заметным результатом, который достигнут в этом исследовании, было то, что комбинация цетуксимаба и лучевой терапии отличалась значительной эффективностью без усиления побочных эффектов, традиционно связанных с применением лучевой терапии, таких как мукозиты, ксеростомия и дисфагия.

Учитывая высокую эффективность традиционного конкурентного химиолучевого лечения, казалось, что простое сложение цисплатина и цетуксимаба в конкурентном режиме приведет к высокой эффективности данной схемы. Результаты такого сложения были продемонстрированы в исследовании RTOG 0522. В это исследование было

На сегодняшний день цетуксимаб должен быть стандартной составляющей схем полихимиотерапии и химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи.



Цетуксимаб (препарат Эрбитукс, компания «Мерк Сероно», Германия) представляет собой моноклональное антитело IgG₁, которое обладает высоким сродством к рецептору эпидермального фактора роста (РЭФР) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом РЭФР, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования РЭФР.

утверждать, что конкурентный режим лечения (цетуксимаб + лучевая терапия) стал стандартом лечения больных с местнораспространенным ПРГШ, а также может включаться в схемы последовательного химиолучевого лечения. При этом данный вид терапии не обладает таким широким спектром побочных эффектов, как стандартная конкурентная ХЛТ.

Рецидивный и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи

Пациентам с рецидивами ПРГШ, которым не показано хирургическое лечение, обычно предлагается химиотерапия как лечение первой линии. Есть много препаратов, показавших свою активность в режимах монокимиотерапии, с уровнем объективного ответа около 15% (цисплатин, карбоплатин, метотрексат, 5-фторурацил, блеомицин и таксаны) [18]. До настоящего времени комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или таксанами была наиболее часто применяемым режимом и обеспечивала уровень объективных ответов от 30 до 40%. Однако медиана выживаемости, в общем, не улучшалась по сравнению с применением монотерапевтических режимов и оставалась на уровне от 6 до 9 месяцев [5, 6, 18].

включено 720 больных ПРГШ III и IV стадий с локализацией опухолевого процесса в гортани, гортаноглотке и ротоглотке. Одной группе пациентов проводилось стандартное конкурентное химиолучевое лечение с трехкратным введением цисплатина, а второй – с введением цисплатина и еженедельным введением цетуксимаба. Были получены следующие результаты: добавление цетуксимаба к конкурентному режиму ХЛТ (цисплатин + ЛТ) не улучшает выживаемость пациентов, но сопровождается повышением количества дерматитов и мукозитов [14].

В последние годы особый интерес исследователей, занимающихся проблемами лечения рака головы и шеи, привлекает использование последовательной (англ. sequential) химиолучевой терапии. Она заключается в проведении индукционной полихимиотерапии, в основном с использованием комбинации доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила, с последующей конкурентной химиолучевой терапией. Результаты, полученные в 3 фазах исследований, привели к тому, что схемы последовательного химиолучевого лечения стали активно применяться для лечения местнораспространенного ПРГШ как в Европе, так и в США [15, 16]. Естественно, особое внимание приковано к вопросу применения цетуксимаба в схемах последовательного химиолучевого лечения. Одним из исследований, изучавших этот вопрос, было исследова-

ние TREMPIN. В это исследование было включено 153 больных раком гортани и гортаноглотки, которым на первом этапе проводилось три курса индукционной полихимиотерапии по схеме DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил), после этого оценивался эффект. В случае выявления частичной или полной регрессии опухоли больные рандомизировались в две группы конкурентного химиолучевого лечения: в одной применялся цисплатин, во второй – цетуксимаб. Были получены чрезвычайно интересные результаты: обе группы оказались идентичными как по локорегионарному контролю, так и по общей выживаемости [17].

Таким образом, результаты завершенных на сегодняшний день клинических исследований [13, 14, 17] позволяют с уверенностью

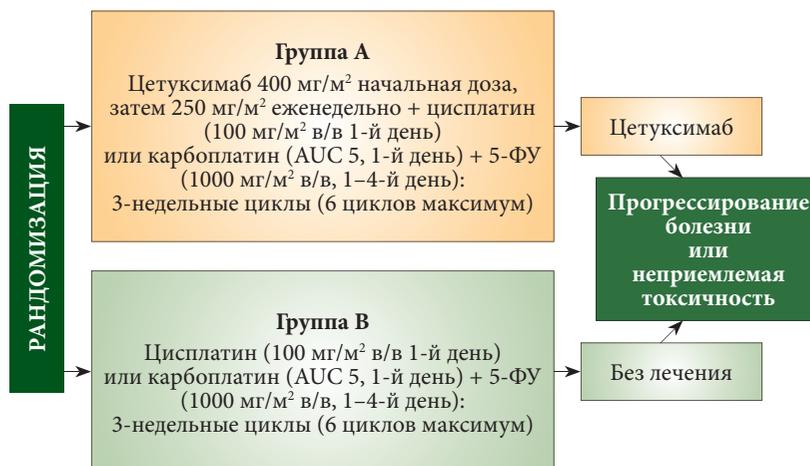


Рис. 3. Схема лечения больных по протоколу EXTREME

Онкология



Рис. 4. Вид пациента Ф. до начала полихимиотерапии



Рис. 5. Вид пациента Ф. через 3 года после окончания химиотерапии

Было проведено несколько крупных рандомизированных международных клинических исследований по оценке эффективности включения цетуксимаба в схемы лечения больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Основные достижения добавле-

ния цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила были продемонстрированы в недавно завершеном Европейском исследовании III фазы EXTREME (Erbitux in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer) (рис. 3). Всего в исследование было включено 442 пациента для проведения полихимиотерапии с использованием цисплатина или карбоплатина и 5-фторурацила с добавлением цетуксимаба или без него [19, 20]. Исследование дало самый главный ответ: медиана выживаемости была значительно выше у пациентов, леченных с применением цетуксимаба и полихимиотерапии, по сравнению с группой, где применялась только полихимиотерапия (10,1 против 7,4 месяца; $p = 0,036$). Добавление цетуксимаба к стандартной схеме полихимиотерапии дало увеличение медианы выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в два раза (5,6 против 3,3 месяца). Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличило количество характерных побочных эффектов, свойственных стандартной полихимиотерапии (цисплатин + 5-фторурацил) [19, 20].

Таким образом, на сегодняшний день схема, включающая в себя цетуксимаб, цисплатин и 5-фторурацил, является наиболее эффективной для первой линии лечения рецидивного ПРГШ. В качестве примера успешного применения цетуксимаба у пациента с неоперабельным рецидивом ПРГШ можно привести клинический случай.

Больному Ф., 58 лет, по поводу рака слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (T3N26M0, стадия IV, гистологическое исследование – плоскоклеточный рак) в ноябре–декабре 2008 г. по месту жительства была проведена предоперационная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. Отмечена стабилизация опухолевого процесса. Для продолжением лечения больной был направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, где 16.02.2009 выполнена операция типа «командо»: сегментарная резекция нижней челюсти, резекция тканей дна полости рта, слизистой оболочки левой щеки, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи слева, пластика дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы. При контрольном обследовании 19.05.2009 у больного выявлен продолженный рост опухоли, процесс расценен как неоперабельный (рис. 4). С 26.05.2009 больному начато проведение полихимиотерапии с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила. Было проведено шесть курсов полихимиотерапии, лечение закончено 06.10.2009. Отмечена полная регрессия опухоли. При контрольных обследованиях в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в течение 3 лет признаков продолженного роста опухоли и метастазов не выявлено (рис. 5). Таким образом, на сегодняшний день цетуксимаб должен быть стандартной составляющей схем полихимиотерапии и химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи. ☺

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3. Прилож. 1. С. 158.
2. Vernham G.A., Crowther J.A. Head and neck carcinoma-stage at presentation // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 1994. Vol. 19. № 2. P. 120–124.
3. Decker D.A., Drelichman A., Jacobs J. et al. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus cis-diamminodichloroplatinum II (CDD) and 120 hour infusion 5-fluorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck // ASCO annual meeting 1982, Saint Louis. Abstr. C-757.
4. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 19. P. 1937–1944.



5. Forastiere A.A., Metch B., Schuller D.E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. № 8. P. 1245–1251.
6. Gibson M.K., Li Y., Murphy B., Hussain M.H. et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 15. P. 3562–3567.
7. Rubin Grandis J., Melhem M.F., Gooding W.E. et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. № 11. P. 824–832.
8. Ciardiello F., Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7. № 10. P. 2958–2970.
9. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab // *Eur. J. Cancer.* 2001. Vol. 37. Suppl. 4. P. S16–S22.
10. Bourhis J., Amand C., Pignon J.-P. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № S14. Abstr. 5505.
11. Nguyen N.P., Moltz C.C., Frank C. et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15. № 3. P. 383–388.
12. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: an RTOG analysis // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № S18. Abstr. 5500.
13. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 21–28.
14. Ang K.K., Zhang Q.E., Rosenthal D.I. et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 28. № S15. Abstr. 5500.
15. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 17. P. 1705–1715.
16. Cohen E.W., Karrison T., Kocherginsky M. et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № S15. Abstr. 5500.
17. Lefebvre J., Pointreau Y., Rolland F. et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № S15. Abstr. 6010.
18. Schantz S.P., Harrison L.B., Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx // *Cancer: Principles and Practice of Oncology* / Ed. by V.T. DeVita Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 797–861.
19. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 11. P. 1116–1127.
20. Rivera F., García-Castaño A., Vega N. et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009. Vol. 9. № 10. P. 1421–1428.

Erbitux – new modality for increased efficacy of comprehensive treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck

I.S. Romanov

Blokhin Russian Oncological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Department of Surgery Of Head and Neck Tumors

Contact person: Ilya Stanislavovich Romanov, drromanov@mail.ru

Current guidelines for management of head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN) recommend multimodal treatment involving surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Several studies demonstrate that concurrent regimen of treatment (cetuximab + radiotherapy) is a standard therapy for stage III–IV locally advanced SCCHN, and also may be a part of sequential chemoradiotherapy. The most effective first-line regimen for treatment of recurrent/metastatic SCCHN includes cetuximab, cisplatin, and 5-fluorouracil; in patients with recurrent/metastatic SCCHN adding of cetuximab may double median survival over standard polychemotherapy, without increase of toxicity.

Key words: *locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma, cetuximab*